



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 141 645** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **G 01 N 21/55**

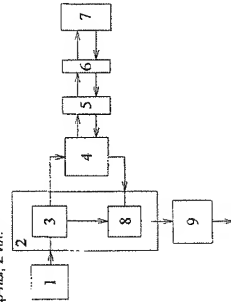
РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 97109315/28, 11.06.1997	(71) Заявитель: Никитин Петр Иванович
(24) Дата начала действия патента. 11.06.1997	(72) Изобретатель: Никитин П.И., Кабашин А.В., Белоглазов А.А.
(46) Дата публикации: 20.11.1999	(73) Патентообладатель: Никитин Петр Иванович
(56) Ссылки: EP 0517930 A1, 16.12.92, EP 0305109 A1, 01.03.89, EP 0266196 A2, 12.10.88, RU 2022247 C1, 30.10.94, US 5061072 A, 29.10.91, DE 4439900 A1, 08.05.96.	
(98) Адрес для переписки: 127562, Москва, ул.Каргопольская, 10, кв.287, Никитину Петру Ивановичу	

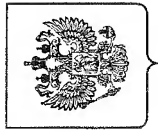
(54) СПОСОБ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ, БИОХИМИЧЕСКИХ, ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
СРЕД И УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЕГО ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

(57) Резюме:
Использование исследования биологических, биохимических, химических характеристик сред преимущественно биологического происхождения или контактирующих с биологическими объектами сред, параметры которых определяют жизнедеятельность биологических объектов. Сушность: проводят резонансное возбуждение поверхностных плазмонных полиритонов в слое металла, покрытом веществом, чувствительным к исследуемым характеристикам среды, осуществляют интерференцию с участием луча отраженного в этих условиях излучения и параметров опорного луча, регистрируют параметры пространственного распределения интенсивности в полученной интерференционной картине, на основании которых судят об исследуемых характеристиках. Технический результат заключается в повышении чувствительности и разрешающей способности измерения, по крайней мере, на два порядка. 2 с. и 9 з.п. ф-лы, 2 ил.



Фиг. 1

RU 2 141 645 C 1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 141 645** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **G 01 N 21/55**

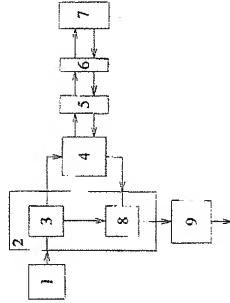
RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 97109315/28, 11.06.1997	(71) Applicant: Nikitin Petr Ivanovich
(24) Effective date for property rights: 11.06.1997	(72) Inventor: Nikitin P.I., Kabaashin A.V., Beloglazov A.A.
(46) Date of publication: 20.11.1999	(73) Proprietor: Nikitin Petr Ivanovich
(98) Mail address: 127562, Moskva, ul.Kargopol'skaja, 10, kv.287, Nikitinu Petru Ivanovichu	

(54) METHOD AND DEVICE FOR EXAMINATION OF BIOLOGICAL, BIOCHEMICAL AND CHEMICAL CHARACTERISTICS OF MEDIA

(57) Abstract:
FIELD: examination and analysis of materials. SUBSTANCE: resonance excitation of surface plasmonic polaritons is performed in layer of metal coated with substance sensitive to examined characteristics of medium. Interference is carried out with use of radiation beam reflected under given conditions and of certain reference beam, and parameters of spatial distribution of intensity in obtained interference picture are recorded. Characteristics being examined are judged by the above-indicated parameters. Method increases sensitivity and resolution of measurements by at least two orders. EFFECT: enhanced accuracy of measurements. 11 cl, 2 dwg



Фиг. 1

RU 2 141 645 C 1

Изобретение относится к методам исследования биологических, биохимических, химических характеристик сред, преимущественно биологического происхождения или контактирующих с биологическими объектами сред, параметры которых определяют жизнедеятельность биологических объектов.

Изобретение может быть использовано для определения состава и свойств сред, содержащих биологические и химические компоненты, в целях научных исследований и решения прикладных задач в микробиологии, иммунологии, медицине, биохимии, а также для экологического мониторинга. В частности, оно применимо для обнаружения и измерения концентраций биологически активных компонентов в сочетании с методами иммунологического анализа и позволяет регистрировать взаимодействия антигенов с соответствующими антителами в режиме реального времени.

В известном аналоге [1] предлагаемого способа осуществлять контакт раствора, содержащего некоторый антиген, с тономическим антителом, иммобилизованных на пленке сербры соевлеванной со стальнойной призмой. На пленку воздействуют через призму лазерным излучением, возбуждают поверхность плазменные поляритоны (ППП) на поверхности раздела сербры и слоя антигел и наблюдают обусловленный переносом энергии излучения в ППП резонансный минимум зависимости интенсивности отраженного излучения от угла падения излучения на пленку.

Взаимодействие антиген-антигел регистрируют по сдвигу положения резонансного контура указанной зависимости. Недостатки аналога [1] как в части способа, так и в части устройства для его реализации, связаны с необходимостью использовать узлы механического вращения для сканирования и настройки по углу падения, а также компенсации смещения пятна облучения и отслеживания поворота отраженного луча. Это делает способ и устройство громоздкими и непрактичными, приводит к недостаточной надежности, низкой точности измерений и малой чувствительности методе.

В другом известном аналоге [2] излучение подает в оптический волновод, торцев которого скошен под углом, необходимым для возбуждения ППП в системе из нанесенной на этот торцев, металлической пленки и чувствительного слоя. Последний способен реализовать с анализируемым компонентом среды и изменять тем самым условия резонансного возбуждения ППП. Информационный сигнал выделяют из анализа излучения, отраженного назад в волновод. К недостаткам аналога [2] следует отнести усложненность способа и соответствующего устройства в части методов и средств анализа выходного оптического сигнала, а также необходимости модифицировать частоту излучения, что ограничивает область применимости, снижает точность измерений и чувствительность метода.

Наиболее близким к предлагаемому является способ исследования биологических, биохимических или химических характеристик сред [3],

выбранный в качестве прототипа. В этом способе:

- воздействуют электромагнитным излучением через прозрачный блок на область граничной поверхности этого блока, покрытую металлическим слоем и чувствительным веществом поверх этого слоя непосредственно либо с использованием промежуточного материала,
- привносят некоторый объем или составной элемент анализируемой среды для взаимодействия с чувствительным веществом в указанной области,
- осуществляют посредством указанного воздействия поверхность-плазмонный резонанс, параметры которого зависят от указанного взаимодействия,
- формируют сигнальный пучок посредством частичного отражения указанного излучения от указанной области при наличии указанного

- используют указанной сигнальный пучок для создания пространственного распределения электромагнитной интенсивности, характер которого определяется указанным поверхность-плазмонным резонансом,
- а также регистрируют параметры указанного распределения, при сопоставлении которых с предварительно заданными контрольными зависимостями судят об исследуемых характеристиках.

Способ прототипа основан на том, что в пространственном распределении электромагнитной интенсивности, создаваемом с использованием отраженного пучка вдоль протяженного фотопримного массива, присутствуют особенности, связанная с возбуждением ППП, а именно, резонансный минимум интенсивности. В одностороннем распределении он проявляется в виде одной темной полосы на фоне области засветки. Способ прототипа позволяет регистрировать в каждый момент времени целиком все пространственное распределение интенсивности с резонансным контуром минимума отражения, а информацию об отражении, а

характеристиках получать из анализа положения и формы резонансного контура. При этом удается избежать механических помех и перемещений, и, кроме того, выходной сигнал оказывается неуязвимым к дрейфам интенсивности излучения. Перечисленные особенности относятся к важным достоинствам прототипа. Главным недостатком прототипа является низкая чувствительность выходного сигнала к вариациям оптических параметров слоя чувствительного вещества, отражающими характеристиками исследуемой среды, а, как следствие, малая разрешающая способность метода. По литературным данным, в талого рода сенсах при использовании излучения с длиной волны 632,8 нм достигается разрешение по эффективному плазматолу преломления не лучше $3 \cdot 10^{-4}$, а по концентрации, например, альбумина (антА) при иммунологическом связывании НСА-антА, где снижение порога обнаружения биологически активных компонентов критически важно (например, в случае вируса гепатита, поскольку даже одиночный вирус

может вызвать заболевание). Принципиальное же ограничение на порог разрешения прототипа накладывает испытываемый физический принцип, а именно, восприимчивость пространственного положения или уровня минимума интенсивности отраженного излучения к вариациям оптических параметров слоя чувствительного вещества.

Кроме того, детектирование сдвигов положения и уровня резонансного минимума сопряжено с необходимостью регистрировать весь резонансный контур, либо большую его часть, целиком, ввиду трудности аналитического задания формы контура и практической невозможности нахождения положения и уровня минимума по малому числу точек контура. При этом порог детектирования малых сдвигов резонансного контура тем ниже, чем больше пространственный масштаб создаваемого распределения интенсивности и чем меньше размер каждого дискретного элемента протяженного фотопримного массива, поскольку площадь заданной величины контура растет пропорционально резонансной площади физического механизма возбуждения ППП. Снижение порога распознавания возможно только за счет увеличения порога (и, соответственно, увеличения размеров фотопримного массива и устройства в целом) либо уменьшения второго. Оба пути ведут к разному ухудшению способа и устройства, а также к падению отношения полезного сигнала к шуму и связанным малоприемлемым.

Таким образом, требующий технический результат, предлагающий недостатки прототипа, состоит в повышении чувствительности и снижении порога разрешения метода или более конкретно, в следующем: а) использование более совершенного физического принципа формирования измеренного параметра, связанного с пространственным распределением электромагнитной интенсивности, который обеспечил бы более высокую чувствительность такого параметра к исследуемым характеристикам сред; б) использование характеристик сред, в том числе регистрации более гибкой методики параметра, которая обеспечила бы возможность снижения порога детектирования.

Для достижения указанного технического результата предложен способ исследования биологических, биохимических, химических характеристик сред, в том числе характеристик взаимодействия сред с поверхностями и приповерхностными слоями, в котором:

- воздействуют электромагнитным излучением через прозрачный блок на область граничной поверхности этого блока, покрытую металлическим слоем и чувствительным веществом поверх этого слоя непосредственно либо с использованием промежуточного материала,
- привносят некоторый объем или составной элемент анализируемой среды для взаимодействия с чувствительным веществом в указанной области,
- осуществляют посредством указанного воздействия поверхность-плазмонный резонанс, параметры которого зависят от

указанного взаимодействия, формируют сигнальный пучок посредством частичного отражения указанного излучения от указанной области приповерхностно-плазмонного резонанса, используют указанный сигнальный пучок для создания пространственного распределения электромагнитной интенсивности, характер которого определяется указанным поверхность-плазмонным резонансом,

- а также регистрируют параметры указанного распределения, при сопоставлении которых с предварительно заданными контрольными зависимостями судят об исследуемых характеристиках, что аналогично простому способу, отличающемуся тем,

- формируют, по меньшей мере, один дополнительный - опорный - пучок излучения, осуществляют интерференцию указанного сигнала и оптического пучка и используют получаемую при этом интерференционную картину для создания указанного распределения,

- регулируют масштаб и расположение указанной интерференционной картины, подстраивая относительное направление и расположение указанных сигнального и опорного пучков, с учетом требуемой чувствительности или разрешающей способности способа

Кроме того, излучение указанного опорного пучка отражается от указанной граничной поверхности. Кроме того, излучение указанного опорного пучка отражается от указанной граничной поверхности в условиях возбуждения поверхностных плазмонных поляритонов.

Кроме того, вышеупомянутое излучение содержит дискретный или непрерывный набор частот, а параметры указанного распределения регистрируют для ряда значений или полосы частот упомянутого набора.

Кроме того, осуществляют регистрацию исследуемых характеристик в двух измерениях, одно из которых соответствует измерениям указанного сигнала пучка или его части, а другое соответствует сдвигу указанной интерференционной картины. Кроме того, обеспечивают соответствие тощине указанного металлического слоя ее оптимальному значению. Кроме того, наряду с указанным сигнальным пучком используют и другой сигнальный пучок, несущий информацию об изменении внешних условий, формируют интерференционную картину, формируют свечение излучения от каждого из этих двух пучков и опорного пучка, а об исследуемых характеристиках судят по относительному смещению двух соответствующих частей интерференционной картины.

Список фигур чертежей.

Фиг. 1. Схема устройства, реализующего предлагаемый способ.

Фиг. 2. Вариант устройства, реализующего предлагаемый способ.

Схема устройства, реализующего предлагаемые способы, приведена на фиг. 1, где

1 - источник излучения,
2 - средство для создания пространственного распределения интенсивности,
3 - приспособление для пространственного разделения излучения;
4 - прозрачный блок;
5 - металлический слой;
6 - чувствительное вещество;
7 - узел для принаеования анализируемой среды;
8 - приспособление для сведения излучения в область интерференции;
9 - блок регистрации параметров пространственного распределения интенсивности.
Поясним принцип действия предлагаемого способа, рассмотрим вариант устройства, реализующего предложенный способ, приведенный на фиг. 2, где
10 - гелий-неоновый лазер,
11, 12 - светоделительные кубы,
13 - стеклянная призма,
14 - стеклянный сплайд,
15 - пленка золота,
16 - слой антителя,
17 - микроквевта с протоком раствора, содержащего антиген;
18 - поглощающий фильтр;
19 - зеркало;

20 - ПТС-матрица,
21 - широкоапертурный фотодиод.
Физический принцип, на котором основан предлагаемый способ, состоит в том, что информация об исследуемых характеристиках среды и ее взаимодействиях с чувствительным веществом на поверхности металлического слоя несет как амплитуда электромагнитной волны, отраженной от металлического слоя в условиях возбуждения ППП, так и ее фаза [4]. Поэтому в предлагаемом способе формируют пространственное распределение интенсивности, по параметрам которого будут исследованы характеристики среды, таким образом, чтобы оно учитывало не только амплитуду упомянутой отраженной волны, что аналогично прототипу, но, что составляет принципиальные отличия, также и ее фазу. Средством, обеспечивающим выполнение этого принципа, служат интерферирующая узкая волна и некоторой другой опорной волны.
Так, например (фиг. 2), анализируют биологический раствор, на содержание которого антгена. Для этого некоторый объем анализируемого раствора приносится в микроквевту 17, где он взаимодействует со слоем чувствительного вещества 16. В схеме фиг. 2 таким веществом является антиген, которое комплекстарно связывается с соответствующим антигеном. В результате происходит приращение эквивалентной толщины слоя 16. Другие типы взаимодействий могут изменять также показатель преломления или же экстинкции слоя 16. В случае недостаточной селективности взаимодействия слоя 16 с анализируемой средой, в область взаимодействия с этим слоем может вводиться лишь представляющий интерес составной элемент этой среды, например, посредством промывания, через селективную мембрану чувствительного вещества 16 находящаяся на поверхности слоя

металла 15, характеризующегося малым затуханием ППП, чаще всего, серебра или золота. Вещество 16 может быть нанесено на поверхность металла 15 непосредственно либо через промежуточный материал. Таким материалом может являться, например, тонкий слой диэлектрика на серебре для предотвращения деградации последнего, либо присоединенные к золоту белковые молекулы для иммобилизации на них антиген.
На слой металла 15 через прозрачный блок, граничная поверхность которого совмещена с поверхностью слоя 15 (на фиг. 2 этот блок состоит из стеклянных призм 13 и слайда 14, находящихся в иммерсионном контакте между собой), воздействуют излучением от источника (например, на фиг. 2, гелий-неонового лазера 10), поляризованном в плоскости падения. Совмещение слоя 15 и упомянутого блока необходимо для возбуждения ППП вблизи границы раздела слоя 15 и 16 методом так называемого нарушения полного внутреннего отражения, поскольку именно такое совмещение позволяет при определенном значении угла падения излучения на слой 15 согласовать величины волновых векторов излучения и ППП.

Наличие таких условий согласования означает, что энергия падающего излучения преобразуется в ППП и, в конечном счете, поглощается в металле резонансным образом. Благодаря это, волнам указанного резонансные уповые зависимости как амплитуды, так и фазы комплексного коэффициента отражения поля волны излучения. Первый проявляется как минимум отражения резонансный контур с оптимальным отражением (геофетически, при оптимальной толщине слоя металла 16, равной нулю), а второй имеет форму ступени с перепадом в пределах указанного контура до 2% и максимальной крутизны наклона в положении упомянутого минимума, причем эта крутизна сильно зависит от того, насколько толщина слоя 15 соответствует оптимальной. Комплексный волновой вектор ППП и, следовательно, положение и форма (полуширина и уровень минимума) резонансного контура сильно зависят от оптических характеристик слоя 16 (толщина, показатели преломления и экстинкции), которые, в свою очередь, испытывают влияние исследуемых характеристик среды в результате взаимодействия с последней. Таким образом, как амплитуда, так и фаза пучка, сформированного в результате частичного отражения излучения от слоя металла 15, содержит информацию об исследуемых характеристиках среды.

Считывая информацию, содержащейся в фазе отраженной волны, в предлагаемом способе обеспечиваются посредством создания пространственного распределения электромагнитной интенсивности, зависящего от такой фазы, и регистрации параметров указанного распределения, по сравнению которых с предварительно заданными контрольными зависимостями будут об исследуемых характеристиках. Такой путь позволяет избежать зависимости информации от дрейфов интенсивности излучения, создаваемого методом

пространственного распределения, служат интерференция отраженной волны, в качестве сигнальной, и некоторой опорной волны, а источника информационного сигнала - один интерференционный полос. Чувствительность информационного сигнала к изменениям анализируемого параметра среды, выражаемая скоростью сдвига интерференционных полос и определяемая крутизной наклона ступени" соответствующей резонансной зависимости фазы. Интерференция достигается посредством пространственного распределения излучения одного из пучков, сходящего по меньшей мере, на два пучка, с их последующим свертываем в область интерференции. В схеме фиг. 2 этой цели служат два светоделительных куба 11, 12 и зеркало 19. При этом фильтр 16 используется для обеспечения контраста при обработке амплитудного контура отражения волны с учетом того, что амплитуда коэффициента отражения последней находится вблизи минимума. Положение зеркала 19 задает угол сведения сигнала и опорного пучков и, таким образом, определяет период интерференционной картины в пределах области интерференции. Параметры распределения интенсивности в интерференционной картине регистрируются протравленным фототравным массивом, например, ПТС-матрицей 20. Валомателный широкоапертурный фотодиод 21 может вводиться в схему для ототделения положения рабочей точки на резонансном контуре амплитуды коэффициента отражения.

Указанное отличие от способа прототипа, а именно то, что в регистрируемом пространственном распределении интенсивности информация об исследуемых характеристиках среды присутствует благодаря учету фазы сигнальной отраженной волны и само это распределение возмужденом настройке на желаемое расстояние между соседними максимумами или минимумами, обуславливает преимущества предлагаемого способа и позволяет преодолеть недостатки прототипа.

В самом деле, гораздо более высокая чувствительность фазы сигнальной волны, по сравнению с ее амплитудой, к условиям резонансного возбуждения ППП и, следовательно, к исследуемым характеристикам среды, обуславливает резкое повышение чувствительности и снижение порога разрешения. Это было показано не только расчетами, но и модельными экспериментами. В схеме фиг. 2 использовалась пленка золота 15 без слоя 16, для которой регистрировался резонансный контур, интенсивность отражения при возбуждении ППП на уровне 5% при полицире резонансного контура около 1,2°. Через коевку 17 продуцировалось определенное чистые газы, аргон и азот, показавши преломления которых при нормальных условиях отличаются на 1,5.10⁻⁶. Указанное различие привело к сдвигу интерференционных полос, которое соответствовало изменению фазы сигнальной

волны на 0,7°. Известно, что в стандартной интерферометрии трудно достичь разрешения по фазе на уровне 2.10⁻³ и лучше. Последняя цифра означает разрешающую способность предлагаемого способа не хуже 4.10⁻³ в терминах показателя преломления, что на два порядка лучше возможностей способа прототипа.

Для достижения столь высокого разрешения важное значение имеет и другое преимущество предлагаемого способа над прототипом, а именно, гораздо большая степень гибкости в возможностях измерения малых сдвигов интерференционных полос. В самом деле, поскольку характеристики пространственного распределения интенсивности в интерференционной картине представлят собой просто сдвигу, даже по изменениям в малом ее отрезке можно легко рассчитать аналитически сдвиги картины. Далее, в отличие от прототипа, где ширина резонансного контура определяет масштаб подлежащего контура регистрации пространственного распределения интенсивности и является заданной величиной, в предлагаемом способе масштаб интерференционной картины задается просто выбором угла сведения сигнального и опорного пучков. Поэтому, для регистрации даже очень малых сдвигов интерференционной картины можно выбрать сень большой же масштаб так, что размер всего фотографируемого массива будет соответствовать размеру, но изменение сигнала с этого массива, соответствующее сдвигу всей картины, будет еще различим на фоне шума.

Способ измерения параметров сред на основе регистрации одной только интерференционной картины, как трудно видеть, характеризуется ограниченными динамическим диапазоном. А именно, регистрируются только те значения параметров, которые попадают за пределы slopes ступени резонансной зависимости фазы. Однако, эта трудность легко преодолевается способом комбинирования способа измерения высокочастотного быстрого сигнала с использованием разностного детектирования с использованием интерференционной картины, а широким динамическим диапазоном традиционной регистрации разностной зависимости амплитуды отражения. Простейшим алгоритмом отражения. Простейшим средством для этого является формула 21 в схеме фиг. 2.

Другая возможность - регистрация резонансной зависимости амплитуды отражения не от угла падения, а от частоты излучения. Для этого целесообразно использовать неомонократический источник непрерывной спектральной линии излучения, сдвиганий дисперсионной линии непрерывный набор частот, а параметры пространственного распределения интенсивности регистрировать для ряда значений или полос частот одного источника излучения со спектральной шириной, соответствующей спектральной ширине резонансного контура. Простейшим образом, приращение от слоя металла с возбуждением ППП, через дисперсионный элемент (призму или дифракционную

решетку), можно наблюдать резонансный контур зависимости интенсивности отражения от частоты излучения в направлении, перпендикулярном плоскости падения. Порядком дугеюмости фотонного потока можно обеспечить режим, при котором точные измерения характеристик излучаемой среды с высоким разрешением (например, детектирование наличия сверхмалых концентраций био-реактанта в растворе) проводятся на основе регистрации интерференционной картины вдоль одной координаты массива при заданной частоте, а более грубые измерения (соответственно, при наличии относительно высоких концентраций реагента) - по наблюдению резонансного контура частотной зависимости интенсивности вдоль другой координаты.

Для устранения нежелательных возможностей паразитных взаимных смещений сигнального и опорного пучков, оба пучка могут отражаться от поверхности указанного металлического слоя так, что свойства только одного из них зависят от взаимодействия анализируемой среды с чувствительным веществом на поверхности этого слоя. Это достигается тем, что сигнальный пучок направляют на область металла, покрытую чувствительным веществом, а опорный падает за ее пределы. Более того, оба пучка могут отражаться в условиях возбуждения ППП, чтобы в максимальной степени компенсировать паразитные смещения интерференционной картины, которые могут возникнуть из-за механических или температурных нестабильностей. Указанные два ограниченных от металлического слоя пучка могут интерферировать либо между собой, либо с третьим пучком, каждый из которых относится к интерференции. В описанном случае регистрируют не один, а абсолютный, а относительный, не сдвиг двух интерференционных карт. Рассмотренный выше способ реализован в виде устройства для исследования биологических, биоминеральных, химических характеристик сред, в том числе взаимодействий с биологическими средами, с характеристиками и пространственными свойствами поверхности и пространственными свойствами. Известные аналоги [1, 2] рассмотрены выше, где отмечено их недостатки: требующий технический результат; преобладающий эти недостатки. Впервые в документе [3], представленном является устройство [3], принятое в качестве прототипа. Оно содержит:

- источник электромагнитного излучения,
- прозрачный блок,
- металлический слой, расположенный на границной поверхности указанного прозрачного блока или ее части непосредственно либо с использованием промежуточного материала,
- чувствительное вещество, расположенное на наружной поверхности указанного металлического слоя или ее части непосредственно либо с использованием промежуточного материала,
- узел для привнесения некоторого объема или состава вещества анализируемой среды для взаимодействия с указанным чувствительным веществом,
- причем, по меньшей мере, часть

-7-

излучения от указанного источника направлена через указанный прозрачный блок на область его граничной поверхности, покрываемую указанным чувствительным веществом, под углом, при котором имеют место поверхность-плазмонный резонанс с параметрами, зависящими от указанного взаимодействия, сопровождаемого частичным отражением излучения от указанной граничной поверхности с формированием сигнального пучка, и, кроме того:

- средство для создания пространственного распределения электромагнитной интенсивности в указанном сигнальном пучке или его части, причем характер этого распределения определяется указанным поверхность-плазмонным резонансом;

- а также блок регистрации параметров указанного распределения для получения на его основе выходного информационного сигнала.

Известное устройство работает следующим образом. Излучение от источника подается через прозрачный блок (содержащий, например, стеклянные призму и слайд, находящийся в иммерсионной жидкости) на находящийся на его граничной поверхности (например, на поверхности слайда) слой металла под углом, соответствующим возбуждению ППП в соответствии с конфигурацией наружного и внутреннего отражения. На поверхности металла находится слой чувствительного вещества, который взаимодействует с анализируемой средой, а сама среда взаимодействует с указанным веществом. Взаимодействие анализируемой среды с чувствительным веществом влияет на свойства ППП и того пучка, который формируется в результате частичного отражения падающего излучения.

Конкретно от свойств среды сказывается зависимость комплексный волновой вектор ППП, который определяет положение и форму резонансного контура с минимумом угловой зависимости интенсивности отраженного излучения. Для регистрации резонансного контура в устройстве-прототипе используется средство для формирования пространственного распределения интенсивности с использованием пучка отраженного излучения. Оно содержит компоненты для задания пространственной ширины и фокусировки пучка падающего излучения на металлическом слое так, что обеспечивается наличие диапозона углов падения, внутри которого содержится резонансный контур или его часть. После частичного отражения формируется расширяющийся пучок, который отрабатывает пространственный диапазон углов, способный для получения информации об исследуемых характеристиках среды из особенностей резонансного контура интенсивности отраженного излучения. Примером может служить поставленный фотографический массив, состоящий из большого числа дисковых фотоэлементных площадок, где положение резонансного минимума интенсивности отраженного пучка задается номером такой площадки. Выходной информационный сигнал получают на основе анализа

положения или уровня резонансного минимума интенсивности. Известное устройство имеет недостатки, подробно рассмотренные выше при анализе способа прототипа. В частности, оно содержит к малой чувствительности и недостаточной разрешающей способности, а также тому, что выделенная угловая ширина разделения светового пространственного резонанса контура для снижения порога разрешения интенсивности, требует увеличения размеров фотографического массива и устройства в целом, и увеличение количества фотографических площадок при уменьшении их размера, а это ведет к разному ухудшению устройства и падению отношения сигнала к шуму. Указанные недостатки преодолеваются в предлагаемом устройстве, которое содержит:

- источник электромагнитного излучения,
- прозрачный блок,
- металлический слой, расположенный на граничной поверхности указанного прозрачного блока или ее части непосредственно либо с использованием промежуточного материала,
- чувствительное вещество, расположенное на наружной поверхности указанного металлического слоя или ее части непосредственно либо с использованием промежуточного материала,
- узел для привнесения некоторого объема или состава вещества анализируемой среды для взаимодействия с указанным чувствительным веществом,
- причем, по меньшей мере, часть излучения от указанного источника направлена через указанный прозрачный блок на область его граничной поверхности, покрываемую указанным чувствительным веществом, под углом, при котором имеет место поверхность-плазмонный резонанс с параметрами, зависящими от указанного взаимодействия, сопровождаемого частичным отражением излучения от указанной граничной поверхности с формированием сигнального пучка, и, кроме того:

- средство для создания пространственного распределения электромагнитной интенсивности в указанном сигнальном пучке или его части, причем характер этого распределения определяется указанным поверхность-плазмонным резонансом;

- а также блок регистрации параметров указанного распределения для получения на его основе выходного информационного сигнала, что аналогично прототипу. Отличие от прототипа состоит в том, что указанное средство включает блок формирования, по меньшей мере, одного доплеровского - опорного - пучка излучения, а также блок сведения излучения указанного сигнала и опорного пучков, и выполнено с возможностью регулировки относительного направления и расположения указанных сигнального и опорного пучков, а указанный блок регистрации расположен в области сформированной картины интерференционной картины.

Кроме того, устройство выполнено с возможностью изменения угла, задающего направление излучения от указанного источника относительно указанного граничной поверхности. Это необходимо для настройки

на рабочее положение по углу падения или прислывания резонансного контура угловой зависимости интенсивности отраженного пучка.

Кроме того, указанный источник электромагнитного излучения может быть выполнен с возможностью задания дисперсного или непрерывного набора частот выходного излучения, а указанный блок регистрации параметров указанного распределения выполнен с возможностью приводить упомянутую регистрацию для ряда значений или полос частот упомянутого набора. Это целесообразно для регистрации резонансных особенностей не угловой, а частотной зависимости интенсивности отраженного пучка. В частности, как отмечалось выше, это позволяет реализовать комбинированный режим, где наблюдения интерференционной картины на какой-либо частоте внутри резонанса обеспечивает высокую точность, а регистрация резонансного контура частотной зависимости - широкий динамический диапазон измерений.

Кроме того, устройство может быть выполнено так, что взаимное расположение его элементов обеспечивает участие в интерференции между собой либо с участником других пучков, двух пучков излучения, отраженных от указанного металлического слоя так, что взаимодействие анализируемой среды с указанным чувствительным веществом способно влиять на свойства только одного из двух указанных пучков излучения, а каждый из участвующих в указанной интерференции пучков излучения отпадает от остальных расположений и/или направлением в пространстве. В частности, каждый из двух указанных пучков может быть отражен от указанного металлического слоя в конфигурации возбуждения поверхностных плазмонных волн. Для этого пучки должны быть расположены так, чтобы только один из них претерпевал отражение с возбуждением ППП в системе металл - чувствительное вещество, находящейся под воздействием анализируемой среды. Использование двух пучков, отраженных от одного и того же слоя металла, для интерференции их между собой или с третьим пучком, позволяет уменьшить влияние паразитных эффектов механических или температурных нестабильностей.

В качестве приспособления для пространственного распределения излучения на два или большее число пучков могут использоваться такие элементы, как, например, частично отражающая пластинка или светоделительный куб (фиг. 2), или приспособления типа бихризы Френеля и светоделительный куб (фиг. 2), зеркала, приспособления типа бихризы Френеля и т.п. Параметры интерференционной картины целесообразно регистрировать протяженным фотографическим массивом, таким, как массив фотодиодов или ПЗС-матрица. Как обсуждалось выше, такое устройство позволяет достигнуть разрешения, по крайней мере, на два порядка пуще по сравнению с прототипом. Важное значение имеет достижения такого разрешения имеет возможность задавать период

-8-

10. Способ по п.1, отличающийся тем, что наряду с указанным сигнальным пучком используют и другой сигнальный пучок, несущий информацию об изменении внешнего условия, указанную интерференционную картину формируют сведением излучения от каждого из этих двух пучков и опорного пучка, а об исследуемых характеристиках судят по относительному смещению двух соответствующих частей интерференционной картины.

11. Способ по п.1, отличающийся тем, что осуществляют регистрацию исследуемых характеристик в двух измерениях, при этом точные измерения проводятся на основе регистрации интерференционной картины вдоль одной координаты при заданной частоте, а более грубые измерения - по наблюдению резонансного контура частотной зависимости интенсивности вдоль другой координаты.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

10

излучения от указанного источника относительно поверхности граничной поверхности.

7. Устройство по п.5, отличающееся тем, что указанный источник выполнен с возможностью задания дискретного или непрерывного набора частот выходного излучения, а указанный блок регистрации выполнен с возможностью производить упоминутую регистрацию для ряда значений или полос частот упоминутого набора.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что осуществляют регистрацию исследуемых характеристик в двух измерениях, один из которых соответствует интенсивности указанного сигнального пучка или его части, а другое соответствует сдвигу указанной интерференционной картины.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что обеспечивают соответствие толщины указанного металлического слоя ее оптимальному значению.

направление и расположение указанных сигнального и опорного пучков, с учетом требуемой чувствительности и/или разрешающей способности способа.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что излучение указанного опорного пучка отражается от указанной граничной поверхности.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что излучение указанного опорного пучка отражается от указанной граничной поверхности в условиях возбуждения поверхностных плазменных волн.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что вышеупомянутое излучение содержит дискретный и/или непрерывный набор частот, а параметры указанного распределения регистрируют для ряда значений или полос частот упоминутого набора.

5. Устройство для исследования биологических, биохимических, химических характеристик сред, в том числе характеристик взаимодействия сред с поверхностями и приповерхностными слоями, содержащее источник электромагнитного излучения, прозрачный блок, металлический слой, расположенный на граничной поверхности указанного прозрачного блока или ее части непосредственно либо с использованием промежуточного материала, чувствительное вещество, расположенное на чувствительной поверхности указанного металлического слоя или ее части непосредственно либо с использованием промежуточного материала, уязв для принесения некоторого объема или составного элемента анализируемой среды для взаимодействия с указанным чувствительным веществом, причем, по меньшей мере, часть излучения от указанного источника направлена через указанный прозрачный блок на область его граничной поверхности, покрывающую указанный чувствительный материал, под углом, при котором имеет место резонанс с поверхностно-плазмонным резонансом с параметрами, связанными с указанным взаимодействием, сопровождаемым изменением показателя преломления от указанной граничной поверхности с формированием опального пучка, и, кроме того, средство для создания пространственной распределения электромагнитной интенсивности в указанном сигнальном пучке или его части, причем характер этого распределения определяется указанным взаимодействием, резонансом в поверхностно-плазмонном резонансе, а также блок регистрации параметров указанного распределения для получения на его основе выходного интерференционного сигнала, отличающегося тем, что указанное средство включает блок формирования, по меньшей мере, одного дисперсионного, опорного, пучка излучения, а также блок сведения излучения указанного сигнала и опорного пучков и выполнения с возможностью регулирования относительного направления и расположения указанных сигнального и опорного пучков, а указанный блок регистрации расположен в области формирования картины при этом интерференции.

6. Устройство по п.5, отличающееся тем, что оно выполнено с возможностью изменения угла, задающего направление

20

25

30

35

40

45

50

55

60

10

интерференционной картины и, следовательно, масштаб анализируемого пространственного распределения интенсивности установкой желаемого угла сканирования интерферирующих пучков. Это достигается в пределах одного и того же устройства посредством простой настройки направляющего зеркала (элемент 19 на фиг. 2).

Таким образом, показано обеспечение требуемого технического результата за счет осуществленных отличий предлагаемого устройства.

Источники информации

1. B. Liedberg, C. Nylander, and I. Lundstrom, Surface plasmon resonance for gas detection and bio sensing, Sensors and Actuators, 4 (1983) 239-304.

2. Заявка PCT WO 89/07252, кл. G 01 N 21/17, 1989.

3. Patent EP 0305 09 B1, кл. G 01 N 21/55, 1993 (prototype).

4. F. Abeles and T. Lopez-Rios, Ellipsometry with surface plasmons for the investigation of superficial modifications of solid plasmas, в сборнике "Plasmons", Proceedings of the First Taormina Research Conference on the Structure of Matter, October 2-6, 1972, Taormina, Italy, edited by E. Burstein and F. de Martini (Pergamon Press, New York, 1974), pp. 241-246.

20

25

30

35

40

45

50

55

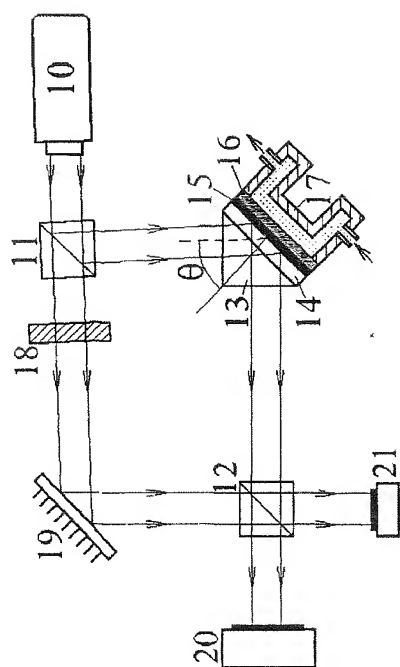
60

10

Формула изобретения:

1. Способ исследования биологических, биохимических, химических характеристик сред, в том числе характеристик взаимодействия сред с поверхностями и приповерхностными слоями, в котором воздействуют электромагнитным излучением через прозрачный блок на область граничной поверхности этого блока, покрывающую металлическим слоем и чувствительным веществом поверх этого слоя непосредственно либо с использованием промежуточного материала, привнося некоторый объем или составной элемент анализируемой среды для взаимодействия с чувствительным веществом в указанной области, осуществляют посредством указанного воздействия

поверхностно-плазмонный резонанс, параметры которого зависят от указанного взаимодействия, формируют сигнальный пучок посредством частичного отражения указанного излучения от указанной области при наличии указанного резонанса, используют указанный сигнальный пучок для создания пространственного распределения электромагнитной интенсивности, характер которого определяется указанным поверхностно-плазмонным резонансом, а также регистрируют параметры указанного распределения, при сопоставлении которых с предварительно заданными контрольными зависимостями судят об исследуемых характеристиках, отличающийся тем, что формируют, по меньшей мере, один дополнительный, опорный, пучок излучения, осуществляют интерференцию указанных сигнального и опорного пучков и используют получаемую при этом интерференционную картину для создания указанного распределения, регулируют масштаб и расположение указанной интерференционной картины, подстраивая



Фиг. 2